**Impactul noului Regulament European de Studii Clinice 536/2014 (EU Clinical Trials Regulation), aplicabil din 31 ianuarie 2022, asupra studiilor clinice în România**

**Data evenimentului: 12 mai 2022**

**Participanți:**

Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR), Comisia Națională de Bioetică a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (CNBMDM), Ministerul Sănătății (MS), IOB, Medicover, Asociația Companiilor Conducătoare de Studii Clinice din România (ACCSCR)

**Organizator: Target SMO, eveniment găzduit de Medicover România**

**Moderatori și speakeri: Cătălina Sârbu (Parexel CRO România) și Mihaela David (PSI CRO România)**

**Mod de desfăşurare mixt: online și sală**

**Minuta Întâlnirii**

Reprezentanții autorităților, ai centrelor de studii clinice și ai industriei care au participat la workshop:

* Cristian Bușoi, Europarlamentar
* Răzvan Prisada, Președinte ANMDMR
* Doina Monica Isăila, Ministerul Sănătății, CNBMDM
* Tatiana Miercure, Ministerul Sănătății
* Doina Drăgănescu, CNBMDM
* Cătălina Sârbu, ACCSCR, Parexel România
* Mihaela David, ACCSCR, PSI CRO România
* Laurenția Galeș, IOB
* Radu Berceanu, Medicover
* Florinela Cîrstina, Medicover
* Adelaida Marinescu, Target SMO
* Oana Leu, Target SMO

**Introducere:**



Evenimentul și-a propus să creeze un cadru de discuție deschis și interactiv între reprezentanții părților impactate de noul Regulament European 536/2014 (EU CTR): Ministerul Sănătății, ANMDMR, Comisia Națională de Bioetică, sponsori, CRO-uri, centre medicale de studii clinice și medicii investigatori, astfel încât să înțelegem mai bine schimbările aduse de EU CTR în România. De asemenea, să identificăm cum putem contribui fiecare la creșterea interesului sponsorilor și CRO-urilor pentru desfășurarea de studii clinice în România astfel încât să atragem un număr mai mare de studii clinice pe viitor.

Principalele teme de dezbatere au fost:

* Descrierea generală a Regulamentului 536/2014 (EU CTR) și ce aduce nou
* Perspectiva primului an și care va fi impactul EU CTR după acest an
* Care ar fi suportul pe care autoritățile îl pot oferi medicilor-investigatori și centrelor medicale de studii

Întâlnirea a fost structurată în două părți distincte, prima parte s-a dorit să fie o sesiune de prezentări centrată pe definirea și descrierea EU CTR. Întalnirea a fost deschisă de Medicover România și Target SMO.

1. Prima prezentare, „EU CTR: Privire de ansamblu și concepte generale”, a constituit o descriere exhaustivă a noului regulament. În cadrul acestei prezentări s-a definit ce reprezintă EU CTR precum și Clinical Trials Informatic System (CTIS), noul sistem electronic dezvoltat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru a implementa cerințele prevăzute în EU CTR 536/2014. CTIS este portalul cu punct unic de acces pentru transmiterea datelor și informațiilor referitoare la studiile clinice intervenționale în conformitate cu prezentul regulament. Portalul UE este foarte avansat ca tehnologie și ușor de utilizat, iar datele și informațiile transmise prin intermediul portalului UE se stochează în baza de date EU CTR. Accesul la CTIS este restricționat, iar informațiile sunt securizate. Baza de date UE conține și o interfață accesibilă publicului, cu excepția cazului în care, o serie de date necesită păstrarea confidențialității din perspectiva protejării datelor cu caracter personal sau a secretului comercial.

Interfața pentru utilizatori a bazei de date UE este disponibilă în toate limbile oficiale ale Uniunii, iar Sponsorul actualizează în mod permanent în secțiunea dedicată lui informațiile privind modificările studiilor clinice intervenționale care sunt relevante pe parcursul desfășurării studiului clinic intervențional în statele membre în cauză.

A urmat descrierea procesului prin care se gestionează accesul utilizatorilor și tipurile de abordări de management al utilizatorilor pe care le pot avea sponsorii, atât din mediul pharma cât și academic, precum și potențialele roluri pe care le pot avea utilizatorii în platforma CTIS . Totodată au fost descriși pașii pe care utilizatorii trebuie să-i parcurgă pentru a putea intra în CTIS unde se încarcă informațiile din cadrul studiilor clinice intervenționale.

S-a prezentat procesul de autorizare a unui studiu clinic intervențional care începe obligatoriu cu obținerea unui număr EU CT și are trei faze importante: validarea, evaluarea și decizia. Au fost descrise fiecare dintre aceste trei etape, ce documente trebuie să conțină dosarul de cerere pentru cererea inițială atât în Partea I cât și în Partea a II (faza națională).

S-au prezentat detalii privind informațiile despre studiu, sponsor/i și produsul de investigare care se solicită obligatoriu în Partea I a dosarului de studiu clinic și s-a explicat că aceasta parte presupune evaluarea dosarului din punct de vedere științific, documentele analizate fiind Protocol, Broșura Investigatorului, Dosarul Medicamentului de Investigație Clinică și etichetele medicamentelor.

Partea a II-a a dosarului pentru evaluare este națională și presupune o evaluare din punct de vedere etic și în privința respectării legislației locale a fiecărui stat membru, analizându-se documente care se referă la calificarea investigatorilor și a centrelor de studii, informații despre compensarea și recrutarea pacienților, aranjamentele financiare din cadrul studiului precum și modul în care sunt asigurați pacienții la participare într-un studiu clinic.

Un concept foarte important al noului regulament este acelă de transparență, astfel că se vor publica informații despre studiile clinice inclusiv documente ale investigatorilor (precum CV-uri și declarații de interese), păstrându-se desigur confidențialitatea anumitor date cu caracter personal în conformitate cu ghidurile EMA.

S-a prezentat și cronologia depunerilor (posibile fiind mai multe scenarii de depunere), precum și intervalele de timp maxime în care se evaluează și se primesc răspunsurile pentru diferitele faze de aplicare ale dosarelor de studii. Totodată au fost expimate limitările pe care EU CTR și noul CTIS le aduc. De exemplu, la momentul trimiterii aplicației inițiale, utilizatorii pot alege să trimită: un dosar complet (include atât Partea I, cât și Partea II) sau depunerea să cuprindă doar partea I, Partea II urmând a fi depusă după ce s-a finalizat partea I, dar nu mai târziu de 2 ani de la acest moment. **Astfel că pentru o țară care nu reușește să depună în termenele date partea I și partea II în paralel, precum și în cazul în care nu se poate depune Partea II în timpul procedurii inițiale de evaluare, limitarea va fi că depunerea se va face într-un val doi de tări, numai după obținerea tuturor deciziilor în toate aplicațiile statelor membre depuse inițial și dacă sponsorul nu are o altă aplicație de modificare substanțială depusă/prioritară/solicitată de statele din valul 1. S-a explicat că acesta ar putea fi cazul României dacă cerințele din Partea II sunt mai restrictive decât în alte țări (de exemplu depunerea contractelor semnate cu investigator/centru în dosarul de Partea a II).**

În ce privește perioada de desfașurare a studiului, după ce acesta a fost aprobat, s-au descris cerințele EU CTR referitoare la notificările obligatorii care se introduc în platformă și descrierea lor (de ex. data de începere a studiului, începerea recrutării, închiderea recrutării într-o țară, la nivel de spațiu European și global) precum și termenele limită în care acestea se raportează. Sunt și alte notificări obligatorii cu intervale de timp predefinite foarte strânse, precum ar fi raportarea încălcărilor grave care ar putea afecta în mod semnificativ siguranța și drepturile unui subiect sau fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional (serious breaches).

După prezentarea mai sus menționată a urmat prezentarea pe scurt a statusul legislativ național privind stabilirea cadrului de implementarea a EU CTR. Astfel s-a precizat că OUG a fost promulgată în 24 martie 2022, dar că în prezent sunt așteptate normele de punere în aplicare ale acestei Ordonanțe de Urgență.

S-au descris totodată modificările apărute față de legislația veche legată de autorizarea centrelor medicale șI s-a prezentat faptul că în momentul de față există o neconcordanță între modalitățile în care se poate depune documentația de centre în cadrul studiilor clinice pe parcursul anul 2022 (anul de tranziție de la Directiva din 2001 la Regulamentul EU CTR din 2022) la ANMDMR și CNBMDM.



De asemenea, s-au prezentat problemele discutate și câteva concluzii ale evenimentului AVANTYO organizat pe data de 10 mai 2022 și adresat industriei de studii clinice, “*Legislative status and clarifications regarding the submission dossier as well as the duration of the approval of clinical trials in Romania in 2022, considering the transition from the European Directive to the new Clinical Trials regulation EU No. 536/2014”*, la eveniment participând și având amabilitatea de a răspunde întrebărilor reprezentanți ai autorităților (ANMDMR). Prezentarea susținută poate fi accesată mai jos .



În continuarea sesiunii de prezentări, a urmat un rezumat al experienței cu înscrierea centrelor medicale in platforma SPOR OMS. Astfel s-a explicat că primul pas este acela de a se crea un cont în platforma “EMA Identification and Account Management (EMA-IAM)”. Cu acest cont se poate face mai departe accesul în platforma SPOR-OMS și se pot parcurge pasii pentru înregistrarea centrului medical și obținerea ORG ID-urilor aferente. Pașii sunt descriși în detaliu în documentele cu instrucțiuni prezente în platformă.

La întâlnire s-a propus să se creeze tutoriale mai sumarizate, în limba română ca să fie mai simplu de utilizat de administratorii de cont/utilizatorii care doresc să înregistreze instituțiile lor în această platformă, astfel încât timpul de obținere ale ID-urilor să se scurteze. De asemenea, în cadrul discuțiilor s-a considerat utilă lista cu documente oficiale, valabile pentru centrelor din România, care pot fi încărcate și acceptate de reprezentanții EMA în SPOR ca documente suport (de exemplu autorizatii sanitare, de studii clinice etc).



A urmat prezentarea pe scurt și a experienței centrului IOB în încercarea de a se înscrie în platforma SPOR-OMS și dificultățile pe care aceștia le-au întâmpinat pentru obținerea ORG ID-ului.

După prima parte a workshop-ului s-a intrat în partea a doua a evenimentului, de panel de discuții, la care au participat din partea autorităților, a centrelor de studii clinice și a industriei:

* Cristian Bușoi, Europarlamentar
* Răzvan Prisada, Președinte ANMDMR
* Doina Monica Isăilă, Ministerul Sănătății, CNBMDM
* Tatiana Miercure, Ministerul Sănătății
* Doina Drăgănescu, CNBMDM
* Cătălina Sârbu, ACCSCR
* Laurenția Galeș, IOB
* Radu Berceanu, Medicover

Panelul a fost moderat de dna Mihaela David care a deschis sesiunea mulțumind participanților pentru disponibilitate și a explicat cum urmează să se desfășoare discuțiile. Înainte de eveniment s-au colectat un număr de întrebări venite dinspre medicii investigatori și CRO-uri. Acestea au fost împărțite în funcție de subiectul care se dorea a fi dezbătut și autoritatea care era în măsură să răspundă. Lista acestor întrebări poate fi accesată mai jos.



Sesiunea de discuții a fost deschisă de Dl. Dr. Cristian Bușoi, care a explicat pe larg contribuția dumnealui la conceperea și aprobarea Noului Regulament European de studii clinice și care sunt oportunitățile pentru România ca urmare a punerii în aplicare a EU CTR, pe fondul scăderii numărului de studii clinice din țara noastra.

Având în vedere faptul că expertiza investigatorilor și calitatea datelor din studii clinice în România sunt superioare, beneficiile pentru pacienți dar și pentru bugetul de stat fiind astfel foarte mari, se așteaptă ca noul Regulament European de studii clinice să repoziționeze România pe harta studiilor clinice din UE. Totodată, Dl. Bușoi a explicat care este situația recentă a schimbării modului de organizare și finanțare a ANMDMR, care speră să atragă după sine o mai buna utilizare a resurselor și o mai eficientă organizare cu impact major asupra îmbunătățirii termenelor de evaluare a studiilor clinice atât prin CTD, dar mai ales prin EU CTR.

**Subiect: Cât de pregătită este România pentru implementarea noului Regulament.**

1. Considerați că România este pregătită pentru a participa în studii clinice conform cu noul Regulament European? Daca da, cand am putea sa ne asteptam la normele de punere în aplicare a Ordonantei de Urgenta 29/ 23 martie 2022, având în vedere că termenul de 30 de zile a fost depășit?

**Răspuns:**

* Dnul. Dr. Farm. Razvan Prisada, Presedinte ANMDMR:

România este în prezent la fel de pregătită precum era la intrarea în vigoare a Regulamentului, în urmă cu 3 luni, aceasta însemnând că ANMDMR lucreaza intensiv împreuna cu CNBMDM la finalizarea propunerii de Ordin de Ministru care să pună în aplicare OUG 29/23 martie 2022 și să definitiveze astfel cadrul legislativ național complementar EU CTR cât mai curând posibil. Termenul pe care ANMDMR și l-a propus pentru finalizarea propunerii de Ordin este de maximum o saptămână până când această propunere va fi înaintată MS spre revizuire, începere a procedurii de transparență decizională, obținerea avizelor necesare și în final promulgare.

1. Care este deschiderea în ceea ce privește întâlnirea cu grupul de lucru al Industriei și propunerile venite din partea acestuia cu privire la elaborarea actului normativ?

**Răspuns:**

* Dna. Tatiana Miercure – Direcția Politica Medicamentului, a Dispozitivelor și Tehnologiilor Medicale, MS

Direcția Politica Medicamentului nu este una decidentă. Aceasta sprijină ANMDMR-ul prin transmiterea propunerii de Ordin pe circuitul de avizare. Este esențială elaborarea cât mai rapidă a Ordinului de către ANMDMR și Comisia de Bioetică, iar propunerile venite din partea grupului de lucru putând fi discutate și în perioada de transparență decizionala.

**Subiect: Procedura de autorizare a centrelor medicale în vederea desfășurării de studii clinice.**

1. Puteți să ne clarificați procedura cu privire la autorizațiile pentru desfășurarea studiilor clinice pentru centre de investigație noi (care erau în cursul autorizării la data de 23 martie 2022 sau care urmau să depună pentru autorizare), precum și pentru centrele autorizate anterior, dar care își schimbă locația (în contextul recentului comunicat ANMDMR despre acest subiect)?

**Răspuns:**

* Dr. Farm. Răzvan Prisada – Președinte ANMDMR

Toate autorizațiile emise anterior intrării în vigoare a OUG 29/2022 rămân valabile până la 31 ianuarie 2025, regulă valabilă pentru toate tipurile de studii. În cazul centrelor pentru care s-a depus dosarul de autorizare și nu au primit răspuns înainte de aplicarea OUG 29/2022, nu se mai emit autorizații. În ceea ce privește schimbarea locației sau adăugarea de noi specialități se acceptă cereri de modificare. Modificările se vor face pe autorizația existentă prin emiterea unor anexe care atestă noua locație sau noile specialități adăugate.

În ceea ce privește centrele în care se desfășoară studii clinice de faza 1 si de bioechivalență autorizația se va emite in urma unei proceduri de inspecție.

Toate aceste precizări vor fi postate zilele următoare pe site-ul Agenției, la rubrica Studii Clinice.

**Subiect: Documentele care se depun conform noului Regulament**

1. Ghidul de Armonizare precizează că o serie de documente (modele de tară) pot fi utilizate și înainte ca Regulamentul să fie aplicat, deci chiar și pentru studiile depuse prin Directivă. ANMDMR are un comunicat care indică că acceptă acest aspect. Comisia de Bioetică poate lua în calcul aceste documente?
2. Care sunt așteptările Comisiei de Bioetică cu privire la documentele care trebuie incluse în Partea a II-a a dosarului de autorizare? Considerați necesară depunerea prin CTIS și a altor documente de pacient, altele decat Formularul de Consimțământ Informat. Unde ar trebui încărcate aceste documente dacă vor fi solicitate?

**Răspuns:**

* Dna Jur. Monica Isăilă – CNBMDM

1. Comisia acceptă depunerea acelorași documente atât prin Regulament, cât și prin Directivă, doar dacă în cuprinsul Ordinului va exista mențiunea explicită că aceste documente se aplică și pentru Directivă în perioada de tranziție și doar din momentul promulgării Ordinului mai sus menționat. S-a explicat faptul că ghidul de armonizare emis de Comitetul de Experți al Comisiei Europene (CTEG) nu este suficent pentru a justifica utilizarea acestor documente în prezent, însă s-a clarificat faptul că ANMDMR și CNBMDM lucrează în prezent la propunerea de Ordin care să includă aceste prevederi în mod explicit, urmând ca în maximum o săptămâna Ordinul draft sa fie transmis către MS pentru a fi postat la rubrica transparență decizională. Fiind un regulament European, va trebui să fie avizat și de MAE.

2. Comisia își dorește o cât mai mare flexibilitatea și debirocratizare. În Ordin se va publica decizia finală cu privire la documentele de Partea II care vor fi evaluate de ANMDMR si CNBMDM.

**Subiect: Informarea paciențiilor**

1. În noul context legislativ creat de noul Regulament, ce forme de informare a pacienților poate un Sponsor/centru medical să folosească (doar în cadrul centrului prin materiale scrise sau mass media, website-uri etc) și ce fel de materiale de promovare a studiilor se pot oferi pacienților?

**Răspuns:**

* Dna Jur. Monica Isăilă – CNBMDM

Comisia de Bioetică și ANMDMR-ul susțin demersurile în ceea ce privește recrutarea de pacienți prin metode precum: trimiterea de către alți medici, platforme oficiale de informare, asociații de pacienți. Toate aceste metode pot fi aplicate prin stricta respectarea a regulamentului GDPR. Va exista un capitol distinct în propunerea de Ordin mai sus menționată care va descrie aceste metode de informare ale pacienților.

**Subiect: Modalități de informare a Centrelor Medicale**

1. Ar putea comisia să ușureze activitatea centrelor informând despre lucruri esențiale, cum ar fi necesitatea de a se înregistra in SPOR-OMS, prin publicarea instrucțiunilor pe site?
2. Credeti că ar putea Comisia să aibă o politică de informare și de educare a populației și să existe o înțelegere corectă a ce înseamnă studiu clinic și reticența pacienților să fie diminuată?

**Răspuns:**

* Prof. Dr. Doina Drăgănescu-Vicepreședinte CNBMDM

Comisia își dorește să vină în sprijinul părților implicate prin postarea materialelor informative pe website-ul oficial, dar și prin directa implicare a UMF, București.

**Subiect: Efectuarea plăților taxelor de depunere a dosarelor**

1. Cum vedeți noul flux de lucru între ANMDMR și Comisia de Bioetică în CTIS, inclusiv utilizarea unui cont unic de plată sau unei plăți unice?
2. Comisia De Bioetică va cere dovada plății în dosarul de depunere? Din perspectiva ANMDMR, lucrurile au rămas la fel, se solicită dovada plății la evaluarea dosarului.

**Răspuns:**

* Dna Jur. Monica Isăilă – CNBMDM

1. Nu s-a ajuns la o concluzie finală în ceea ce privește aspectele privind plățile. Comisia de Bioetică și ANMDMR au avut ca prioritate elaborarea Ordinului privind EU CTR, iar modul de efectuare al plății va fi detaliat într-un Ordin ulterior. În Ordonanță se face referire la o metodologie de stabilire de către fiecare instituție a tarifului aferent. Tariful unic se constituie din 2 tarife, fiecare tarif având la bază o metodologie proprie fiecărei instituții.

**Subiectul: Termenele de răspuns**

1. Avand în vedere termenele scurte ale Regulamentului de răspuns la observații (între 2-12 zile calendaristice, maximum 8 zile lucratoare), în cazul în care sunt necesare modificări ale documenelor colectate de la centre (de exemplu a formularului de calificare a centrului, „site suitability” care trebuie semnat de un for superior al spitalului) sau ale asigurării de studiu, este posibilă emiterea deciziei de autorizare condiționate, astfel încât să se permită ca aceste documente să fie colectate la o data ulterioară autorizării?
2. Puteți să explicați procedura și durata semnării unui contract în cadrul unui spital de stat?

**Răspuns:**

* Dna Jur. Monica Isăilă – CNBMDM
* Dr. Laurenția Galeș – Director Medical, IOB

1. Termenele sunt restrictive atât pentru Sponsor, cât și pentru Comisie, dar nu este imposibil să fie respectate. De la momentul validării, fiecare stat membru completeaza evaluarea pentru raportul de faza 2 în termen de 45 de zile și Sponsorul are un termen de 12 zile să răspundă la solicitările de clarificare. Comisia va trimite un set de comentarii la momentul primirii dosarului spre validare pentru a veni în sprijinul Sponsorilor și a CRO-urilor, acestia avand timp pe parcursul evaluarii sa obtina documentele solicitate.

2. Doamna Doctor Galeș, în calitate de investigator și director medical al unui Spital de stat, a clarificat faptul ca procesul de semnare al contractelor este de durată (2-3 luni), deoarece departamentele juridice ale centrelor medicale sunt supraaglomerate, iar un contract unic la nivel de țară, cu o viză juridică existentă, ar scurta timpul de semnare la câteva zile.

De asemenea, Dna Isaila a clarificat faptul ca aceste contracte unice ar veni și în ajutorul Comisiei de Bioetică. Aceste Contracte trebuie să fie valabile atât pentru centrele private cât și pentru centrele publice. Este acceptabila din partea Comisiei stabilirea unei întâlniri cu grupul de lucru al industriei si centrelor pentru a se discuta pe baza modelelor de contract propuse de acesta.

**Subiect: Perspectiva Investigatorilor cu privire la impactul noului Regulament**

1. Care este opinia dumneavoastra, în ceea ce privește noul Regulament cu privire la studiile clinice?

* Dr. Radu Berceanu – Medic sp. oncolog, Investigator Medicover

Domnul doctor Radu Berceanu, în calitate de investigator, consideră că toate aceste reglementări merg într-o direcție favorabilă care va permite României să se ridice la același nivel cu celelalte state europene, să aibă acces la tratamente noi și să-și consolideze credibilitatea. Este important să se ia în calcul numărul tot mai mare de pacienți diagnosticați anual cu cancer. Pentru aceștia, studiile clinice pot reprezenta o șansă la viață, iar noul Regulament va permite aprobarea unui număr mai mare de studii clinice si de astfel de sanse acordate acestor pacienti din Romania.

În încheiere, dr Adelaida Marinescu, Target SMO, organizatorul evenimentului, a mulțumit tuturor celor care au participat la discuții pentru deschiderea și amabilitatea cu care au răspuns tuturor problemelor ridicate. A subliniat că s-au obtinut multe clarificari iar evenimentul marcheaza un moment important de discuții deschise între autorități, centrele medicale, medicii investigatori și industrie. De asemenea a mulțumit și reprezentantilor gazdei, Medicover Bridge, pentru întreg sprijinul oferit pentru buna desfășurare a workshopului.